

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tivicay 10 mg potahované tablety  
Tivicay 25 mg potahované tablety  
Tivicay 50 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Tivicay 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

### Tivicay 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

### Tivicay 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

### Tivicay 10 mg potahované tablety

Bílé kulaté bikonvexní tablety o průměru přibližně 6 mm s vyraženým „SV 572“ na jedné straně a „10“ na druhé straně.

### Tivicay 25 mg potahované tablety

Světle žluté kulaté bikonvexní tablety o průměru přibližně 7 mm s vyraženým „SV 572“ na jedné straně a „25“ na druhé straně.

### Tivicay 50 mg potahované tablety

Žluté kulaté bikonvexní tablety o průměru přibližně 9 mm s vyraženým „SV 572“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tivicay je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky k léčbě dospělých, dospívajících a dětských pacientů ve věku od 6 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 14 kg infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Tivicay má být předepsán lékařem, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

## Dávkování

### *Dospělí*

*Pacienti infikovaní HIV-1 bez dokumentované rezistence nebo bez klinického podezření na rezistenci ke třídě inhibitorů integrázy*

Doporučená dávka dolutegraviru je 50 mg jednou denně perorálně.

Je-li dolutegravir u této populace podáván s některými léčivými látkami (např. efavirenzem, nevirapinem, kombinací tipranavir/ritonavir nebo rifampicinem), podává se dvakrát denně (Viz bod 4.5).

*Pacienti infikovaní HIV-1 s rezistencí ke třídě inhibitorů integrázy (dokumentovanou nebo s klinickým podezřením)*

Doporučená dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denně.

V přítomnosti dokumentované rezistence, která zahrnuje Q148 +  $\geq 2$  sekundární mutace z G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, modelování ukazuje, že u pacientů s omezenými možnostmi léčby (méně než 2 aktivní látky) lze vzhledem k pokročilé rezistenci k více třídám zvážit zvýšenou dávku (viz bod 5.2).

Rozhodnutí, zda u těchto pacientů užít dolutegravir, má být provedeno na základě typu rezistence na inhibitory integrázy (viz bod 5.1).

### *Dospívající ve věku 12 let a starší až méně než 18 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg*

U pacientů infikovaných HIV-1 bez rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je doporučená dávka dolutegraviru 50 mg jednou denně. Alternativně lze užívat 25 mg dolutegraviru dvakrát denně (viz bod 5.2). Pro doporučení dávky dolutegraviru u dospívajících za přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nejsou k dispozici dostatečné údaje.

### *Děti ve věku 6 let a starší až méně než 12 let o tělesné hmotnosti alespoň 14 kg*

U pacientů infikovaných HIV-1 bez rezistence k inhibitorům integrázy se doporučená dávka dolutegraviru stanovuje podle tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka 1 a bod 5.2).

**Tabulka 1: Doporučené pediatrické dávky pro potahované tablety**

<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Dávka</b>
14 až méně než 20	40 mg jednou denně
20 nebo více	50 mg jednou denně

Alternativně lze dávku rovnoměrně rozdělit na 2 dávky, kdy se jedna dávka užívá ráno a druhá dávka se užívá večer (viz tabulka 2 a bod 5.2).

**Tabulka 2: Doporučené pediatrické dávky pro potahované tablety**

<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Dávka</b>
14 až méně než 20	20 mg dvakrát denně
20 nebo více	25 mg dvakrát denně

Pro doporučení dávky dolutegraviru u dětí za přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nejsou k dispozici dostatečné údaje.

### *Dispergovatelné tablety*

Přípravek Tivicay je pro pacienty ve věku 6 let a starší o tělesné hmotnosti alespoň 14 kg dostupný ve formě potahovaných tablet. Přípravek Tivicay je rovněž dostupný ve formě dispergovatelných tablet pro pacienty ve věku 4 týdny a starší o tělesné hmotnosti alespoň 3 kg, případně pro pacienty, pro něž nejsou potahované tablety vhodné. Záměna mezi potahovanými a dispergovatelnými tabletami je možná. Biologická dostupnost

u potahovaných a dispergovatelných tablet však není srovnatelná, proto nejsou vzájemně zaměnitelné v poměru miligram za miligram (viz bod 5.2). Například doporučená dávka u dospělých je u potahovaných tablet 50 mg, zatímco u dispergovatelných tablet je to 30 mg. Pacienti, kteří přecházejí z potahovaných tablet na dispergovatelné a obráceně, musí dodržovat doporučené dávkování pro konkrétní lékovou formu.

#### *Vynechaná dávka*

Vynechá-li pacient dávku přípravku Tivicay, má užít Tivicay, jakmile je to možné, pokud další dávka není plánována během 4 hodin. Je-li další dávka plánována během 4 hodin, pacient vynechanou dávku neužije a pokračuje v obvyklém dávkovacím schématu.

#### *Starší pacienti*

Pro pacienty ve věku od 65 let jsou o užívání dolutegraviru k dispozici pouze omezené údaje. Není důkaz, že by starší pacienti vyžadovali jinou dávku než mladší dospělí pacienti (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ , bez dialýzy) poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. Pro pacienty na dialýze nejsou údaje dostupné, i když se u této populace neočekávají rozdíly ve farmakokinetice (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre A nebo B) není nutná úprava dávkování. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C) nejsou dostupné údaje, proto je nutno u těchto pacientů používat dolutegravir s opatrností (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Dolutegravir je pro děti ve věku 4 týdny a starší o tělesné hmotnosti alespoň 3 kg dostupný ve formě dispergovatelných tablet. Bezpečnost a účinnost dolutegraviru u dětí ve věku do 4 týdnů nebo s tělesnou hmotností menší než 3 kg nebyly dosud stanoveny. V případě přítomnosti rezistence na inhibitory integrázy není pro doporučení dávkování dolutegraviru u dětí a dospívajících dostatek údajů. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tivicay lze užívat buď s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2). Za přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy se má přípravek Tivicay přednostně užívat s jídlem, aby se zlepšila expozice (zejména u pacientů s mutací Q148) (viz bod 5.2).

Aby se snížilo riziko dušení nemají pacienti polykat najednou více než jednu tabletu a pokud je to možné, děti o tělesné hmotnosti od 14 do 20 kg mají přednostně užívat dispergovatelné tablety.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty transportéru organických kationtů 2 (OCT2), mimo jiné včetně fampridinu (označovaného také jako dalfampridin; viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Význam rezistence ke třídě inhibitorů integrázy

Při rozhodování o použití dolutegraviru za přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno vzít v úvahu, že účinnost dolutegraviru je značně snížena u virových kmenů s mutací Q148 a  $\geq 2$  sekundárními mutacemi ze skupiny G140A/C/S, E138A/K/T a L74I (viz bod 5.1). Do jaké míry zvyšuje dolutegravir účinnost v přítomnosti takové rezistence ke třídě inhibitorů integrázy, není jisté (viz bod 5.2).

## Hypersenzitivní reakce

U dolutegraviru byly hlášeny hypersenzitivní reakce charakterizované vyrážkou, změnami zdravotního stavu a někdy orgánovou dysfunkcí, včetně závažných reakcí jater. Podávání dolutegraviru a dalších suspektních léčivých látek je nutno okamžitě ukončit, jakmile se objeví známky nebo příznaky hypersenzitivní reakce (zahrnující, ale ne omezené pouze na závažnou vyrážku nebo vyrážku doprovázenou zvýšením hladin jaterních enzymů, horečku, celkovou malátnost, únavu, myalgií nebo artralgií, puchýře, orální léze, konjunktivitidu, otok obličeje, eozinofilii, angioedém). Je nutno monitorovat klinický stav včetně jaterních aminotransferáz a bilirubinu. Opožděné ukončení léčby dolutegravirem nebo jinými suspektními léčivými látkami po nástupu hypersenzitivity může vést k život ohrožujícím alergickým reakcím.

## Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a vést k závažnému klinickému stavu nebo zhoršení symptomů. Většinou byly takové reakce pozorovány během prvních několika týdnů nebo měsíců po zahájení CART. Relevantní příklady jsou cytomegalovirová retinitida, generalizované a/nebo lokální mykobakteriální infekce a pneumonie způsobená patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu je nutno vyhodnotit a je-li to nutné, zahájit léčbu. Ve stavu imunitní reaktivace byl hlášen také výskyt autoimunitních onemocnění (jako Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), doba do nástupu je však variabilnější a k těmto příhodám může dojít mnoho měsíců po zahájení léčby.

U některých pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C bylo na počátku léčby dolutegravirem pozorováno zvýšení jaterních biochemických hodnot konzistentní se syndromem imunitní reaktivace. U pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C se doporučuje monitorování jaterních biochemických hodnot. Zvláštní pozornost je nutno při zahájení léčby dolutegravirem u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B věnovat zahájení a udržování účinné léčby hepatitidy B (s ohledem na léčebné postupy) (viz bod 4.8).

## Oportunní infekce

Pacienty je nutné upozornit, že užívání dolutegraviru ani žádného jiného antiretrovirotika infekci HIV nevyлéčí a že se u nich ještě mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto mají zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů majících zkušenosti s léčením těchto nemocí spojených s infekcí HIV.

## Lékové interakce

V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno se vyhnout faktorům, které snižují expozici dolutegraviru. To zahrnuje současné podávání s léčivými přípravky, které snižují expozici dolutegraviru [např. s antacidy obsahujícími hořčík/hliník, doplňky železa a vápníku, multivitaminy a indukujícími látkami, etravirinem (bez potencovaných inhibitorů proteázy), tipranavirem/ritonavirem, rifampicinem, třezalkou tečkovanou a některými antiepileptiky] (viz bod 4.5).

Přípravek Tivicay lze užívat s jídlem současně s doplňky stravy a multivitaminy obsahujícími vápník, železo nebo hořčík. Pokud je přípravek Tivicay podáván nalačno, doporučuje se užívat doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík 2 hodiny po nebo 6 hodin před podáním přípravku Tivicay (viz bod 4.5).

Dolutegravir zvýšil koncentrace metforminu. Při zahájení nebo ukončování podávání dolutegraviru spolu s metforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zachovala kontrola glykemie (viz bod 4.5). Metformin se vylučuje ledvinami, proto je při současné léčbě dolutegravirem důležité monitorovat funkci ledvin. Tato kombinace může u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu

(CrCl) stupně 3a, tj. 45-59 ml/min] zvýšit riziko laktátové acidózy, doporučuje se tedy opatrnost. O snížení dávky metforminu je nutno vážně uvažovat.

### Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, bisfosfonátů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

### Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů a tělesné hmotnosti existuje v některých případech důkaz souvislosti s léčbou. Při monitorování hladin lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedená doporučení pro léčbu infekce HIV. Poruchy metabolismu lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

### Lamivudin a dolutegravir

Režim podávání dvou léčiv, dolutegraviru v dávce 50 mg jednou denně a lamivudinu v dávce 300 mg jednou denně, byl hodnocen ve dvou velkých randomizovaných a zaslepených studiích GEMINI 1 a GEMINI 2 (viz bod 5.1). Tento režim je vhodný pouze pro léčbu infekcí HIV-1, kde neexistuje známá rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo k lamivudinu, nebo podezření na ni.

### Pomocné látky

Tivicay obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinek jiných látek na farmakokinetiku dolutegraviru

V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno se vyhnout všem faktorům, které snižují expozici dolutegraviru.

Dolutegravir je vylučován zejména metabolismem zprostředkovaným UGT1A1. Dolutegravir je také substrátem UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp a BCRP, proto léčivé přípravky, které indukují tyto enzymy, mohou snižovat koncentrace dolutegraviru v plazmě a snižovat jeho terapeutický účinek (viz tabulka 3). Současné podávání dolutegraviru a dalších léčivých přípravků, které inhibují tyto enzymy, může zvýšit koncentraci dolutegraviru v plazmě (viz tabulka 3).

Absorpce dolutegraviru je snížena některými antacidy (viz tabulka 3).

### Účinek dolutegraviru na farmakokinetiku jiných látek

Dolutegravir neměl *in vivo* vliv na midazolam, test CYP3A4. Na základě *in vivo* a/nebo *in vitro* údajů se neočekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty důležitých enzymů nebo transportéry, jako CYP3A4, CYP2C9 a P-gp (další informace viz bod 5.2).

Dolutegravir inhiboval *in vitro* renální transportér organických kationtů 2 (OCT2) a transportér vylučování léčiv a toxinů (MATE) 1. U pacientů bylo *in vivo* pozorováno 10–14% snížení clearance kreatininu (sekreční frakce je závislá na transportu OCT2 a MATE-1). *In vivo* může dolutegravir zvyšovat plazmatické

koncentrace léčivých přípravků, u nichž je exkrece závislá na OCT2 a/nebo MATE-1 (např. fampridin [také známý jako dalfampridin], metformin) (viz tabulka 3).

*In vitro* inhiboval dolutegravir renální transportéry vychytávání, transportéry organických aniontů (OAT1 a OAT3). Na základě nedostatku účinku na *in vivo* farmakokinetiku substrátu OAT tenofoviru je *in vivo* inhibice OAT1 nepravděpodobná. Inhibice OAT3 *in vivo* nebyla studována. Dolutegravir může zvyšovat koncentrace v plazmě léčivých přípravků, jejichž exkrece je závislá na OAT3.

Zjištěné a teoretické interakce s vybranými antiretrovirovými a dalšími neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 3.

#### Tabulka interakcí

Interakce mezi dolutegravirem a současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 3 (zvýšení je označeno jako „↑“, snížení jako „↓“, beze změny jako „↔“, plocha pod křivkou koncentrace v čase jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „C<sub>max</sub>“, koncentrace na konci dávkovacího intervalu jako „C<sub>τ</sub>“).

**Tabulka 3: Lékové interakce**

Léčiva podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>Antivirotika proti HIV-1</b>		
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Etravirin ↔ (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy snižoval koncentraci dolutegraviru v plazmě. Doporučená dávka dolutegraviru je u dospělých pacientů užívajících etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Dolutegravir u pacientů rezistentních na INI se nemá užívat spolu s etravirinem bez současného podávání atazanaviru/ritonaviru, darunaviru/ritonaviru nebo lopinaviru/ritonaviru (viz dále v tabulce).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Není nutná úprava dávky.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Není nutná úprava dávky.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Při současném podávání s efavirenzem je doporučená dávka dolutegraviru u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno zvážit alternativní kombinace, které nezahrnují efavirenz (viz bod 4.4).

Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno; vzhledem k indukci se očekává podobné snížení expozice, jaké bylo pozorováno u efavirenzu)	Při současném podávání s nevirapinem je doporučená dávka dolutegraviru u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno zvážit alternativní kombinace, které nezahrnují nevirapin (viz bod 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Není nutná úprava dávky.
<i>Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Tenofovir ↔	Není nutná úprava dávky.
<i>Inhibitory proteázy</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibice enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.  Tivicay se v kombinaci s atazanavirem nemá podávat v dávkách vyšších než 50 mg dvakrát denně (viz bod 5.2) kvůli nedostatku údajů.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibice enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.  Tivicay se v kombinaci s atazanavirem nemá podávat v dávkách vyšších než 50 mg dvakrát denně (viz bod 5.2) kvůli nedostatku údajů.
Tipranavir/ritonavir (TPV + RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Při současném podávání s tipranavirem/ritonavirem je doporučená dávka dolutegraviru u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno se této kombinaci vyhnout (viz bod 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Za nepřítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy není nutná úprava dávky. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno zvážit alternativní kombinace, které nezahrnují fosamprenavir/ritonavir.

Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>24</sub> ↓ 38 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %	Není nutná úprava dávky.
<b>Jiná antivirotika</b>		
Daklatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>t</sub> ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir nemění koncentraci dolutegraviru v plazmě v klinicky významné míře. Dolutegravir nemění koncentraci daklatasviru v plazmě. Není nutná úprava dávky.
<b>Další látky</b>		
<i>Blokátor draslíkových kanálů</i>		
Fampridin (také známý jako dalfampridin)	Fampridin ↑	Souběžné podávání dolutegraviru může způsobit záchvaty křečí v důsledku zvýšené plazmatické koncentrace fampridinu cestou inhibice transportéru OCT2; souběžné podávání nebylo studováno. Souběžné podávání fampridinu s dolutegravirem je kontraindikováno.
<i>Antiepileptika</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>t</sub> ↓ 73 %	Doporučená dávka dolutegraviru při současném podávání s karbamazepinem je u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Je-li to možné, má se u pacientů rezistentních k INI užít jiný přípravek než karbamazepin.
Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (nebylo studováno; očekáváno snížení vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu)	Doporučená dávka dolutegraviru u dospělých při současném podávání s těmito induktory enzymů je 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Je-li to možné, má se u pacientů rezistentních k INI užít jiná kombinace nezahrnující induktory enzymů.
<i>Azolová antimykotika</i>		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (nebylo studováno)	Není nutná úprava dávky. Na základě údajů od jiných inhibitorů CYP3A4 se neočekává výrazné zvýšení.
<i>Rostlinné přípravky</i>		
Třezalka tečkovaná	Dolutegravir ↓ (nebylo studováno; očekáváno snížení vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu)	Doporučená dávka dolutegraviru u dospělých při současném podávání s třezalkou tečkovanou je 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. Je-li to možné, má se u pacientů rezistentních k INI užít jiný přípravek než třezalka tečkovaná.



<i>Antacida a doplňky</i>		
Antacida obsahující hořčík/hliník	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	Antacida obsahující hořčík/hliník se mají užívat s dostatečným časovým odstupem od podání dolutegraviru (alespoň 2 hodiny po jeho podání nebo 6 hodin před ním).
Suplementace vápníkem (podání nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	Při užívání s jídlem lze přípravek Tivicay a doplňky stravy nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užívat současně. Pokud se přípravek Tivicay užívá nalačno, mají se takové doplňky užívat minimálně 2 hodiny po nebo 6 hodin před užitím přípravku Tivicay.  Uvedené snížení expozice dolutegraviru bylo pozorováno při užívání dolutegraviru a těchto doplňků stravy nalačno. Při podání s jídlem byly změny v expozici po příjmu spolu s doplňky vápníku nebo železa modifikovány účinkem jídla, které byly podobné expozici dosažené u dolutegraviru podávaného nalačno.
Suplementace železem (podání nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	
Multivitaminy (obsahující vápník, železo a hořčík) (podání nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (komplexní vazba na polyvalentní ionty)	
<i>Kortikosteroidy</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>t</sub> ↑ 17 %	Není nutná úprava dávky.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin	Metformin ↑ Při současném podávání s dolutegravirem 50 mg jednou denně: Metformin AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Při současném podávání s dolutegravirem 50 mg dvakrát denně: metformin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Při zahájení nebo ukončování podávání dolutegraviru spolu s metforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zachovala kontrola glykemie. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je při současném podávání s dolutegravirem nutno zvážit úpravu dávky metforminu vzhledem ke zvýšenému riziku laktátové acidózy kvůli zvýšeným koncentracím metforminu u těchto pacientů (viz bod 4.4).
<i>Antimykobakteriální léčiva</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>t</sub> ↓ 72 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Za nepřítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je při současném podávání s rifampicinem doporučená dávka dolutegraviru u dospělých 50 mg dvakrát denně. U pediatrických pacientů se podává dvakrát denně dávka založená na tělesné hmotnosti. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je nutno se této kombinaci vyhnout (viz bod 4.4).

Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
<i>Perorální antikoncepce</i>		
Ethinylestradiol (EE) a norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Dolutegravir nemá farmakodynamický účinek na luteinizační hormon (LH), folikuly stimulující hormon (FSH) a progesteron. Při současném podávání perorální antikoncepce s dolutegravirem není nutná úprava dávky.
<i>Analgetika</i>		
Methadon	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>τ</sub> ↓ 1 %	Není nutná úprava dávky ani jedné z látek.

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Přípravek Tivicay lze použít během těhotenství, je-li to klinicky nutné.

Údaje získané z velkého souboru těhotných žen (více než 1 000 exponovaných žen) nenaznačují žádnou malformační ani fetoneonatalní toxicitu.

Dvě velké sledovací studie výsledků porodů (více než 14 000 výsledků těhotenství) v Botswaně (Tsepamo) a Eswatini a další zdroje nenaznačují zvýšené riziko defektů neurální trubice po expozici dolutegraviru. Incidence defektů neurální trubice u běžné populace se pohybuje v rozmezí 0,5-1 případ na 1 000 živě narozených dětí (0,05–0,1 %).

Údaje ze studie Tsepamo nevykazují žádný významný rozdíl v prevalenci defektů neurální trubice (0,11 %) u dětí, jejichž matky při početí užívaly dolutegravir (více než 9 400 expozic) ve srovnání s těmi, které dostávaly antiretrovirovou léčbu bez dolutegraviru při početí (0,11 %) nebo ve srovnání se ženami neinfikovanými virem HIV (0,07 %).

Údaje ze studie Eswatini ukazují stejnou prevalenci defektů neurální trubice (0,08 %) u dětí, jejichž matky při početí užívaly dolutegravir (více než 4 800 expozic), jako měly děti žen neinfikovaných virem HIV (0,08 %).

Údaje analyzované z antiretrovirového registru těhotných (APR, *Antiretroviral Pregnancy Registry*) u více než 1 000 těhotných žen léčených v prvním trimestru dolutegravirem nenaznačují zvýšené riziko výskytu závažných vrozených vad ve srovnání se základní mírou výskytu nebo u žen infikovaných virem HIV.

Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat nebyly zjištěny žádné nežádoucí výsledky vývoje včetně defektů neurální trubice (viz bod 5.3).

Dolutegravir prostupuje lidskou placentou. U těhotných žen infikovaných HIV byl medián koncentrace dolutegraviru v pupečnicku plodu přibližně 1,3krát vyšší než periferní plazmatická koncentrace u matky.

Informace o vlivu dolutegraviru na novorozence jsou nedostatečné.

### Kojení

Dolutegravir se vylučuje v malém množství do mateřského mléka (prokázáný medián poměru mezi koncentrací dolutegraviru v mateřském mléce a v plazmě matky byl 0,033). K dispozici nejsou dostatečné informace o účincích dolutegraviru u novorozenců/kojených dětí.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

### Fertilita

Nejsou dostupné údaje o vlivu dolutegraviru na mužskou nebo ženskou fertilitu. Studie na zvířatech naznačují, že dolutegravir nemá na mužskou nebo ženskou fertilitu žádný vliv (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je nutno informovat, že během užívání dolutegraviru byly hlášeny závratě. Při zvažování pacientovy schopnosti řídit a obsluhovat stroje je nutno vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků dolutegraviru.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrnný bezpečnostní profil

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem pozorovaným u jednotlivých pacientů byla hypersenzitivní reakce, která zahrnovala vyrážku a závažné účinky na játra (viz bod 4.4). Nejčastěji pozorovanými naléhavými nežádoucími účinky při léčbě byly nauzea (13 %), průjem (18 %) a bolest hlavy (13 %).

### Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí účinky, které byly pravděpodobně spojeny s léčbou dolutegravirem, jsou uvedeny podle orgánových systémů, orgánových tříd a absolutní frekvence výskytu. Frekvence je definována jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabulka 4: Nežádoucí účinky**

<b>Poruchy imunitního systému</b>	Méně časté	Hypersenzitivita (viz bod 4.4)
	Méně časté	Syndrom imunitní reaktivace (viz bod 4.4)**
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Časté	Insomnie
	Časté	Abnormální sny
	Časté	Deprese
	Časté	Úzkost
	Méně časté	Panická ataka
	Méně časté	Sebevražedné myšlenky*, pokusy o sebevraždu* * zejména u pacientů s depresí nebo psychiatrickým onemocněním v anamnéze
	Vzácné	Dokonaná sebevražda* * zejména u pacientů s anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění
	Velmi časté	Bolest hlavy

<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté	Závrat'
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Nauzea
	Velmi časté	Průjem
	Časté	Zvracení
	Časté	Flatulence
	Časté	Bolest horní poloviny břicha
	Časté	Bolest břicha
	Časté	Břišní diskomfort
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Časté	Zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST)
	Méně časté	Hepatitisida
	Vzácné	Akutní selhání jater, zvýšení hladiny bilirubinu***
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Časté	Vyrážka
	Časté	Svědění
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Méně časté	Artralgie
	Méně časté	Myalgie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Časté	Únava
<b>Vyšetření</b>	Časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK), zvýšení tělesné hmotnosti

\*\* viz níže v popisu vybraných nežádoucích účinků

\*\*\* v kombinaci se zvýšením hladin aminotransferáz

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Laboratorní abnormality*

Během prvního týdne léčby dolutegravirem se vyskytla zvýšení hladiny kreatininu v séru a přetrvávala stabilní po 48 týdnů. Po 48 týdnech léčby byla pozorována průměrná změna od počátečního stavu o 9,96  $\mu\text{mol/l}$ . Zvýšení hladiny kreatininu bylo srovnatelné u různých základních režimů. Tyto změny se nepovažují za klinicky významné, protože nereflektují změnu rozsahu glomerulární filtrace.

##### *Současná infekce virem hepatitidy B nebo C*

Do studií fáze III bylo povoleno zahrnout pacienty se současnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C za předpokladu, že jejich počáteční jaterní testy nepřesáhly 5násobek horní hranice normálu (ULN). Celkově byl profil bezpečnosti u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u pacientů bez současné infekce virem hepatitidy B a/nebo C, ačkoli ve všech skupinách léčby byly hodnoty abnormalit AST a ALT vyšší v podskupinách s hepatitidou B a/nebo C. U některých jedinců při zahájení léčby dolutegravirem současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C, zejména u takových, kde byla ukončena léčba hepatitidy B, bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních testů konzistentní se syndromem imunitní reaktivace (viz bod 4.4).

##### *Syndrom imunitní reaktivace*

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se mohou objevit zánětlivé reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako Gravesova choroba a autoimunitní hepatitisida); doba nástupu je však variabilnější a tyto stavy se mohou vyskytnout mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

##### *Metabolické parametry*

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

## Pediatrická populace

Na základě údajů z probíhajících studií P1093 (ING112578) a ODYSSEY (201296) se 172 kojenci, dětmi a dospívajícími (ve věku 4 týdnů až méně než 18 let s tělesnou hmotností alespoň 3 kg), kterým byly podávány doporučené dávky ve formě potahovaných tablet nebo dispergovatelných tablet jednou denně, nebyly zaznamenány další nežádoucí účinky kromě nežádoucích účinků hlášených u dospělých.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

S předávkováním dolutegravirem je v současnosti omezená zkušenost.

Omezená zkušenost s jednorázovými vyššími dávkami (do 250 mg u zdravých dobrovolníků) neukázala žádné specifické známky nebo příznaky kromě stavů uvedených jako nežádoucí účinky.

Další opatření mají být zavedena podle klinického stavu nebo doporučení národního toxikologického centra, je-li k dispozici. Neexistuje specifická léčba předávkování dolutegravirem. Dojde-li k předávkování, má být nasazena podpurná léčba s odpovídajícím monitorováním, pokud to stav vyžaduje. Vzhledem k tomu, že se dolutegravir vysoce váže na bílkoviny v plazmě, není pravděpodobné, že by byl významně odstraněn dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, jiná antivirotika, ATC kód: J05AJ03

#### Mechanismus účinku

Dolutegravir inhibuje HIV integrázu vazbou na aktivní místo integrázy a blokováním transferového kroku integrace retroviróvé deoxyribonukleové kyseliny (DNA), což je důležité pro replikační cyklus HIV.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Antivirová účinnost v buněčných kulturách*

IC<sub>50</sub> pro dolutegravir v různých laboratorních kmenech byla 0,5 nmol za použití PBMC a za použití MT-4 buněk byla v rozmezí 0,7–2 nmol. Podobné IC<sub>50</sub> byly pozorovány u klinických izolátů bez velkého rozdílu mezi subtypy; v panelu 24 HIV-1 izolátů subtypů A, B, C, D, E, F a G a skupiny O byla průměrná hodnota IC<sub>50</sub> 0,2 nmol (rozmezí 0,02–2,14). Průměrná IC<sub>50</sub> u 3 HIV-2 izolátů byla 0,18 nmol (rozmezí 0,09–0,61).

##### *Antivirová účinnost v kombinaci s jinými antivirotiky*

U dolutegraviru a dalších testovaných antiretrovirotik – stavudinu, abakaviru, efavirenzu, nevirapinu, lopinaviru, amprenaviru, enfuvirtidu, maraviroku a raltegraviru, nebyly *in vitro* pozorovány antagonistické účinky. Nebyly také pozorovány antagonistické vlivy dolutegraviru a adefoviru, ribavirin neměl významný vliv na účinnost dolutegraviru.

##### *Účinky lidského séra*

Ve 100% lidském séru byla průměrná bílkovinná změna 75násobná, což vedlo k hodnotě IC<sub>90</sub> upravené pro bílkoviny 0,064 µg/ml.

## Rezistence

### *Rezistence in vitro*

Pro zhodnocení rezistence *in vitro* se užívalo sériové pasážování. Během 112denního pasážování laboratorních kmenů HIV-1 IIIB se vybrané mutace objevovaly pomalu se substitucí na pozicích S153Y a F, což vedlo k maximálně násobné změně citlivosti 4 (rozmezí 2–4). Tyto mutace nebyly selektovány u pacientů léčených dolutegravirem v klinických studiích. Při použití kmene NL432 byly selektovány mutace E92Q (FC 3) a G193E (také FC 3). Mutace E92Q byla selektována u pacientů léčených dolutegravirem s dříve existující rezistencí k raltegraviru (uvedeno jako sekundární mutace u dolutegraviru).

V dalších selekčních pokusech za použití klinických izolátů subtypu B byla u všech 5 izolátů (od 20 týdnů dále) pozorována mutace R263K. U subtypu C (n = 2) a A/G (n = 2) izolátů byla selektována integrázová substituce R263K u 1 izolátu a G118R u 2 izolátů. R263K byla v klinickém programu hlášena od dvou již dříve antiretrovirotiky léčených, INI dosud neléčených jednotlivých pacientů se subtypy B a C, avšak bez vlivu na citlivost k dolutegraviru *in vitro*. G118R snižuje citlivost k dolutegraviru při cílené mutagenезi (FC 10), nebyla však detekována u pacientů dostávajících dolutegravir v programu fáze III.

Primární mutace u raltegraviru/elvitegraviru (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q a T66I) neovlivňují jako jednotlivé mutace *in vitro* citlivost k dolutegraviru. Jsou-li v experimentu při cílené mutagenезi k těmto primárním mutacím přidány mutace uvedené jako sekundární mutace spojené s inhibitory integrázy (u raltegraviru/elvitegraviru), je citlivost dolutegraviru stále nezměněna (FC < 2 proti divokému typu virů), s výjimkou případu mutací Q148, kde je v kombinacích s určitými sekundárními mutacemi pozorována FC 5–10 nebo vyšší. Vliv mutace Q148 (H/R/K) byl ověřen také pokusy s pasážováním kmenů s cílenou mutagenезí. V sériovém pasážování s kmenem NL432 začínajícím s pasážováním kmenů s cílenou mutací N155H nebo E92Q nebyla pozorována další selekce rezistence (FC nezměněna, přibližně 1). Naproti tomu při zahájení s kmeny obsahujícími mutaci Q148H (FC 1) byly pozorovány různé sekundární mutace s následným zvýšením FC na hodnoty > 10.

Klinicky relevantní hodnota fenotypové hranice (cut-off FC vs. divoký typ viru) nebyla stanovena; genotypová rezistence byla lepším parametrem pro predikci výstupu.

Sedm set pět izolátů rezistentních k raltegraviru izolovaných od pacientů léčených raltegravirem bylo analyzováno na citlivost k dolutegraviru. Dolutegravir má FC nižší nebo rovnou 10 u 94 % ze 705 klinických izolátů.

### *Rezistence in vivo*

U dříve neléčených pacientů dostávajících dolutegravir + 2 NRTI ve fázích IIb a III nebyl pozorován vývoj rezistence ke skupině integrázy nebo k NRTI (n = 1 118, sledování 48–96 týdnů). U dříve neléčených pacientů dostávajících dolutegravir + lamivudin ve studiích GEMINI (n = 716) nebyl do 144. týdne pozorován rozvoj rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo třídě NRTI.

U pacientů, u nichž léčba dříve selhala, ale kteří dosud nebyli léčeni třídou inhibitorů integrázy (studie SAILING), byly pozorovány substituce inhibitoru integrázy u 4/354 pacientů (sledování po 48 týdnů) léčených dolutegravirem, v kombinaci s investigátorem vybraným základním režimem (BR). Z těchto 4 měli 2 pacienti jedinečnou integrázovou substituci R263K s maximem FC 1,93; 1 pacient měl polymorfni integrázovou substituci V151V/I s maximem FC 0,92 a 1 pacient měl preexistující integrázové mutace a předpokládá se, že byl již dříve léčen inhibitorem integrázy nebo byl při přenosu infikován virem rezistentním k inhibitorům integrázy. Mutace R263K byla selektována také *in vitro* (viz výše).

V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy (studie VIKING-3) byly u 32 pacientů s protokolem definovaným virologickým selháním (PDVF) během 24. týdne a s párovanými genotypy (všichni léčeni dolutegravirem 50 mg dvakrát denně + optimalizovaným základním režimem) selektovány následující mutace: L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) a E157E/Q (n = 1). Rezistence k třídě inhibitorů

integrázy vzniklá během léčby se většinou objevila u pacientů s anamnézou mutace Q148 (na počátku léčby nebo dříve). U pěti dalších pacientů se mezi 24. a 48. týdnem vyskytlo PDVF a 2 z těchto 5 pacientů měli mutace objevivší se při léčbě. Mutace objevivší se při léčbě nebo směsi pozorovaných mutací byly L74I (n = 1), N155H (n = 2).

Studie VIKING-4 zkoumala dolutegravir (plus optimalizovanou základní léčbu) u 30 pacientů s primární genotypovou rezistencí k INI ve screeningu. Pozorované mutace vzniklé během léčby byly konzistentní s mutacemi pozorovanými ve studii VIKING-3.

U pediatrických pacientů, u nichž léčba dříve selhala, ale kteří dosud nebyli léčeni přípravky z třídy inhibitorů integrázy, byly pozorovány substituce inhibitoru integrázy G118R u 5/159 pacientů léčených dolutegravirem v kombinaci se základním režimem vybraným zkoušejícím. Čtyři z těchto pěti účastníků měli následující další substituce spojené s integrázou: L74M, E138E/K, E92E/Q a T66I. U čtyř z 5 účastníků s vyskytující se G118R byly k dispozici fenotypové údaje. FC dolutegraviru (násobná změna ve srovnání s divokým typem viru) u těchto čtyř účastníků byla v rozmezí od 6 do 25násobku.

### Účinky na EKG

U dávek překračujících klinickou dávku přibližně trojnásobně nebyly pozorovány relevantní účinky na QTc interval.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Dříve neléčení pacienti*

Účinnost dolutegraviru u dosud neléčených pacientů infikovaných HIV je založena na analýze 96týdenních údajů ze dvou randomizovaných mezinárodních dvojité zaslepených aktivně kontrolovaných studií, SPRING-2 (ING113086) a SINGLE (ING114467). To je podpořeno 96týdenními údaji z otevřené randomizované a aktivně kontrolované studie FLAMINGO (ING114915) a dodatečnými údaji z otevřené fáze studie SINGLE až do 144 týdnů. Účinnost dolutegraviru v kombinaci s lamivudinem u dospělých je podpořena 144týdenními údaji ze dvou identických 148týdenních randomizovaných multicentrických dvojité zaslepených non-inferiorních studií GEMINI1 (204861) a GEMINI2 (205543).

Ve studii SPRING-2 bylo randomizováno 822 dospělých, kteří dostávali alespoň jednu dávku buď dolutegraviru 50 mg jednou denně, nebo raltegraviru (RAL) 400 mg dvakrát denně, obojí podáváno buď s abakavirem/lamivudinem (ABC/3TC) nebo tenofovirem/emtricitabinem (TDF/FTC). Na počátku byl medián věku pacientů 36 let, 14 % bylo žen, 15 % nebylo bělochů, 11 % mělo současně infekci virem hepatitidy B a/nebo C a 2 % byla CDC třídy C; tyto charakteristiky byly podobné mezi skupinami léčby.

Ve studii SINGLE bylo randomizováno 833 pacientů, kteří dostávali alespoň jednu dávku buď dolutegraviru 50 mg jednou denně s fixní dávkou abakaviru/lamivudinu (dolutegravir + ABC/3TC) nebo s fixní dávkou efavirenzu/tenofoviru/emtricitabinu (EFV/TDF/FTC). Na počátku byl medián věku pacientů 35 let, 16 % bylo žen, 32 % nebylo bělochů, 7 % mělo současně infekci virem hepatitidy B a/nebo C a 4 % byla CDC třídy C; tyto charakteristiky byly podobné mezi skupinami léčby.

Primární výstupy a jiné výsledky ze 48. týdne (včetně výsledků podle klíčových počátečních charakteristik) ze studií SPRING-2 a SINGLE jsou shrnuty v tabulce 5.

**Tabulka 5: Odpověď ve studiích SPRING-2 a SINGLE ve 48. týdnu (snapshot algoritmus, < 50 kopií/ml)**

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg jednou denně + 2 NRTI n = 411	RAL 400 mg dvakrát denně + 2 NRTI n = 411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC jednou denně n = 414	EFV/TDF/FTC jednou denně n = 419
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopií/ml</b>	88 %	85 %	88 %	81 %
<b>Rozdíl v léčbě*</b>	2,5 % (95% CI: - 2,2 %; 7,1 %)		7,4 % (95% CI: 2,5 %; 12,3 %)	
<b>Bez virologické odpovědi†</b>	5 %	8 %	5 %	6 %
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopií/ml podle výchozích proměnných</b>				
<b>Výchozí virová nálož (kopií/ml)</b>				
≤ 100 000	267/297 (90 %)	264/295 (89 %)	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100 000	94/114 (82 %)	87/116 (75 %)	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
<b>Výchozí počet CD4+ (buňky/mm<sup>3</sup>)</b>				
< 200	43/55 (78 %)	34/50 (68 %)	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 až < 350	128/144 (89 %)	118/139 (85 %)	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	190/212 (90 %)	199/222 (90 %)	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
<b>Základní NRTI</b>				
ABC/3TC	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	N/A	N/A
<b>Pohlaví</b>				
Muži	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Ženy	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
<b>Rasa</b>				
Běloši	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerický/africký původ/jiní	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
<b>Věk</b>				
< 50	324/370 (88 %)	312/365 (85 %)	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	37/41 (90 %)	39/46 (85 %)	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
Medián změny CD4 od počátečního stavu	230	230	246‡	187‡
* Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů.				
† Zahrnuje jedince, kteří změnili BR na novou třídu nebo změnili BR na nepovolený protokol nebo kvůli nedostatku účinnosti před 48. týdnem (pouze v SPRING-2); jedince, kteří přerušili před 48. týdnem kvůli nedostatku nebo ztrátě účinnosti, a jedince, kteří měli v rozmezí 48. týdne ≥ 50 kopií.				
‡ Upravený průměrný rozdíl v léčbě byl statisticky významný (p < 0,001).				

Ve 48. týdnu byl ve studii SPRING-2 dolutegravir neinferiorní k raltegraviru a ve studii SINGLE byly dolutegravir + ABC/3TC superiorní k efavirenzu/TDF/FTC (p = 0,003), viz tabulka 5 výše. Ve studii SINGLE byl medián doby do virové suprese kratší u pacientů léčených dolutegravirem (28 proti 84 dnům; p < 0,0001; prespecifikovaná analýza, upravená pro multiplicitu).

V 96. týdnu byly výsledky konzistentní s výsledky pozorovanými ve 48. týdnu. Ve studii SPRING-2 byl dolutegravir stále non-inferiorní k raltegraviru (virová suprese u 81 % proti 76 % pacientů) a s mediánem změny CD4 buněk 276, resp. 264 buněk/mm<sup>3</sup>. Ve studii SINGLE byly dolutegravir + ABC/3TC stále superiorní k efavirenzu/TDF/FTC [virová suprese u 80 % oproti 72 %, rozdíl v léčbě 8,0 % (2,3; 13,8), p = 0,006] a s upraveným průměrem změny počtu CD4 buněk 325, resp. 281 buněk/mm<sup>3</sup>. V otevřené fázi studie SINGLE byla virová suprese ve 144. týdnu zachována; rameno dolutegravir + ABC/3TC (71 %) bylo superiorní k rameni EFV/TDF/FTC (63 %); rozdíl v léčbě byl 8,3 % (2,0; 14,6).



Ve studii FLAMINGO (ING114915), otevřené randomizované aktivně kontrolované studii, dostávalo 484 dosud antiretrovirotiky neléčených pacientů infikovaných HIV-1 jednu dávku buď dolutegraviru 50 mg jednou denně (n = 242) nebo darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg jednou denně (n= 242), obojí podáváno buď s ABC/3TC nebo s TDF/FTC. Na počátku byl medián věku pacientů 34 let, 15 % bylo žen, 28 % nebylo bělochů, 10 % mělo současnou infekci virem hepatitidy B a/nebo C a 3 % byla CDC třídy C; tyto charakteristiky byly podobné mezi skupinami léčby. Virologická suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) byla ve 48. týdnu superiorní ve skupině s dolutegravirem (90 %) ke skupině s DRV/r (83 %). Upravený rozdíl v podílu a 95% CI byly 7,1 % (0,9; 13,2), p = 0,025. V 96. týdnu byla virologická suprese ve skupině s dolutegravirem (80 %) superiorní ke skupině DRV/r (68 %), upravený rozdíl v léčbě [dolutegravir-(DRV + RTV)]: 12,4 %; 95% CI: (4,7; 20,2).

Ve studiích GEMINI -1 (204861) a GEMINI -2 (205543), identických 148týdenních randomizovaných dvojité zaslepených studiích, bylo randomizováno 1 433 dospělých dosud neléčených jedinců infikovaných HIV-1 tak, že dostávali buď režim dvou léčiv, dolutegravir v dávce 50 mg a lamivudin v dávce 300 mg jednou denně, nebo režim tří léčiv, dolutegravir v dávce 50 mg jednou denně s fixní dávkou TDF/FTC. Pacienti byli zahrnuti po screeningu HIV-1 RNA v plazmě 1 000 kopií/ml až ≤ 500 000 kopií/ml. Podle souhrnné analýzy byl na počátku medián věku pacientů 33 let, 15 % byly ženy, 31 % nebyli běloši, 6 % bylo současně infikováno hepatitidou C a 9 % bylo CDC stupně 3. Přibližně třetina pacientů byla infikována non-B subtypem HIV; tyto charakteristiky byly podobné mezi jednotlivými skupinami léčených. Virologická suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) ve skupině dolutegravir plus lamivudin byla ve 48. týdnu non-inferiorní ke skupině dolutegravir plus TDF/FTC, jak je shrnuto v tabulce 5. Výsledky souhrnné analýzy byly v souladu s výsledky jednotlivých studií, v nichž bylo dosaženo primárního cíle (rozdíl v podílu < 50 kopií/ml HIV-1 RNA v plazmě ve 48. týdnu na základě snapshot algoritmu). Upravený rozdíl byl -2,6 % (95% CI: -6,7; 1,5) v GEMINI -1 a -0,7 % (95% CI: -4,3; 2,9) v GEMINI -2 s předem specifikovaným non-inferiorním limitem 10 %.

**Tabulka 6: Odpovědi (< 50 kopií/ml, snapshot) ve studii GEMINI 1 + 2, souhrnné údaje ve 48. týdnu**

	<b>Dolutegravir + 3TC (N = 716) n/N (%)</b>	<b>Dolutegravir + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)</b>
Všichni pacienti	655/716 (91)	669/717 (93)
	upravený rozdíl -1.7 % (CI 95%: -4,4; 1,1) <sup>a</sup>	
Podle výchozí HIV-1 RNA		
≤ 100 000 kopií/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100 000 kopií/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
Podle CD4+		
≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup>	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 buněk/mm <sup>3</sup>	605/653 (93)	618/662 (93)
Podle subtypu HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound do 48. týdne <sup>b</sup>		
	6 (< 1)	4 (< 1)
Průměrná změna počtu CD4 buněk od výchozí hodnoty ve 48. týdnu, buněk/mm <sup>3</sup>	224	217

<sup>a</sup> Upraveno pro výchozí stratifikační faktory: HIV-1 RNA v plazmě (≤ 100 000 kopií/ml vs. > 100 000 kopií/ml) a počet CD4+ buněk (≤ 200 buněk/mm<sup>3</sup> vs. > 200 buněk/mm<sup>3</sup>).

<sup>b</sup> Potvrzené hladiny HIV-1 RNA v plazmě ≥ 200 kopií/ml po dříve potvrzené supresi na < 200 kopií/ml.

Ve studiích GEMINI byla v 96. a 144. týdnu spodní hranice 95% intervalu spolehlivosti pro upravený rozdíl v léčbě u části jedinců s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (snapshot) vyšší než non-inferiorní limit -10 %, a to jak v jednotlivých studiích, tak v souhrnné analýze, viz tabulka 7.

**Tabulka 7: Virologické výstupy (snapshot algoritmus) ve studiích GEMINI 1 + 2, souhrnné údaje v 96. a 144. týdnu**

	<b>GEMINI-1 a GEMINI-2, souhrnné údaje*</b>			
	<b>DTG + 3TC n = 716</b>	<b>DTG + TDF/FTC n = 717</b>	<b>DTG + 3TC n = 716</b>	<b>DTG + TDF/FTC n = 717</b>
	96. týden		144. týden	
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopií/ml</b>	86 %	90 %	82 %	84 %
<b>Rozdíl v léčbě<sup>†</sup></b> (95% interval spolehlivosti)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
<b>Bez virologické odpovědi</b>	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Příčiny</u>				
Údaje v okně, ≥50 kopií/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Ukončeno kvůli nedostatečné účinnosti	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Ukončeno z jiných příčin, ≥50 kopií/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Změna ART	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Bez virologických údajů v 96./144. týdnu</b>	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Příčiny</u>				
Ukončení studie kvůli nežádoucímu účinku nebo úmrtí	3 %	3 %	4 %	4 %
Ukončení studie z jiných příčin	8 %	5 %	11 %	9 %
Ztracení ze sledování	3 %	1 %	3 %	3 %
Odvolání souhlasu	3 %	2 %	4 %	3 %
Odchytky od protokolu	1 %	1 %	2 %	1 %
Rozhodnutí lékaře	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Chybějící údaje v okně, ale stále ve studii	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
DTG = dolutegravir * Výsledky ze souhrnné analýzy odpovídají výsledkům v jednotlivých studiích. † Na základě CMH-stratifikované analýzy upravené pro následující výchozí stratifikační faktory: HIV-1 RNA v plazmě (≤ 100 000 kopií/ml vs. > 100 000 kopií/ml) a počet CD4+ buněk (≤ 200 buněk/mm <sup>3</sup> vs. > 200 buněk/mm <sup>3</sup> ). Souhrnná analýza byla také stratifikována podle studie. Hodnoceno za použití non-inferiorního limitu 10 %. n = počet jedinců v každé léčebné skupině				

Průměrný nárůst počtu CD4+ T-buněk do 144. týdne byl 302 buněk/mm<sup>3</sup> v rameni s dolutegravirem a lamivudinem a 300 buněk/mm<sup>3</sup> v rameni s dolutegravirem a tenofoviem/emtricitabinem.

*Rezistence vzniklá při léčbě u dříve neléčených pacientů, u nichž léčba selhala*

Během 96 týdnů ve studiích SPRING-2 a FLAMINGO a během 144 týdnů ve studii SINGLE nebyly v rameni s dolutegravirem pozorovány žádné případy primární rezistence ke třídě integrázy nebo třídě NRTI vzniklé při léčbě. Ve srovnávacím rameni bylo totéž neobjevení se rezistencí vzniklých při léčbě pozorováno ve studii FLAMINGO u pacientů léčených darunavirem/r. Ve studii SPRING-2 selhala léčba v rameni s RAL u čtyř pacientů s významnými NRTI mutacemi a u jednoho pacienta s rezistencí k raltegraviru; ve studii SINGLE selhala léčba v rameni s EFV/TDF/FTC u šesti pacientů s mutacemi spojenými s NNRTI rezistencí a u jednoho pacienta se vyvinula velká NRTI mutace. Během 144 týdnů studií GEMINI -1 a GEMINI -2 nebyly pozorovány žádné případy vzniklé rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo NRTI ani v rameni dolutegravir+3TC ani u komparátora dolutegravir+TDF/FTC.

*Pacienti, u nichž selhala předchozí léčba, ale nebyli dosud vystaveni třídě inhibitorů integrázy*

V mezinárodní multicentrické dvojitě zaslepené studii SAILING (ING111762) bylo randomizováno 719 již dříve antiretrovirotiky léčených pacientů infikovaných HIV-1. Ti dostávali buď dolutegravir 50 mg jednou denně nebo raltegravir 400 mg dvakrát denně spolu s investigátorem vybraným základním režimem sestávajícím se až ze 2 látek (včetně alespoň jedné plně účinné látky). Na počátku byl medián věku pacientů

43 let, 32 % bylo žen, 50 % nebylo bělochů, 16 % mělo současně infekci virem hepatitidy B a/nebo C a 46 % bylo CDC třídy C. Všichni pacienti byli rezistentní k alespoň dvěma třídám antiretrovirotik a 49 % pacientů bylo na počátku rezistentních alespoň ke třem třídám antiretrovirotik.

Výsledky ze 48. týdne (včetně výsledků podle klíčových počátečních charakteristik) ze studie SAILING jsou shrnuty v tabulce 8.

**Tabulka 8: Odpověď ve studii SAILING ve 48. týdnu (snapshot algoritmus, < 50 kopií/ml)**

	<b>Dolutegravir 50 mg jednou denně + BR n = 354§</b>	<b>RAL 400 mg dvakrát denně + BR n = 361§</b>
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopií/ml</b>	71 %	64 %
Upravený rozdíl v léčbě†	7,4 % (95% CI: 0,7 %; 14,2 %)	
<b>Bez virologické odpovědi</b>	20 %	28 %
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopií/ml podle výchozích proměnných</b>		
<b>Výchozí virová nálož (kopie/ml)</b>		
≤ 50 000	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)
> 50 000	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)
<b>Výchozí počet CD4+ (buňky/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 50	33/62 (53 %)	30/59 (51 %)
50 až < 200	77/111 (69 %)	76/125 (61 %)
200 až < 350	64/82 (78 %)	53/79 (67 %)
≥ 350	77/99 (78 %)	71/98 (72 %)
<b>Základní režim</b>		
Genotypové skóre citlivosti* < 2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Genotypové skóre citlivosti* = 2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
<b>Užívání DRV v základním režimu</b>		
Bez užití DRV	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
DRV užit s primární PI mutací	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
DRV užit bez primárních PI mutací	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
<b>Pohlaví</b>		
Muži	172/247 (70 %)	156/238 (66 %)
Ženy	79/107 (74 %)	74/123 (60 %)
<b>Rasa</b>		
Běloši	133/178 (75 %)	125/175 (71 %)
Afroamerický/africký původ/jiní	118/175 (67 %)	105/185 (57 %)
<b>Věk (roky)</b>		
< 50	196/269 (73 %)	172/277 (62 %)
≥ 50	55/85 (65 %)	58/84 (69 %)
<b>Subtyp HIV</b>		
Subtyp B	173/241 (72 %)	159/246 (65 %)
Subtyp C	34/55 (62 %)	29/48 (60 %)
Jiné†	43/57 (75 %)	42/87 (63 %)
Průměrné zvýšení počtu CD4+ T buněk (buňky/mm <sup>3</sup> )	162	153
† Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů.		
§ 4 pacienti byli vyloučeni z analýzy účinnosti vzhledem k integritě údajů v jednom studijním místě.		
* Genotypové skóre citlivosti (GSS) bylo definováno jako celkový počet antiretrovirotik v základním režimu, k nimž virové izoláty pacientů vykázaly na základě testu genotypové rezistence na počátku citlivost.		
† Jiné subtypy zahrnovaly: komplex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), všechny ostatní < 10.		

Ve studii SAILING byla virologická suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) ve 48. týdnu v rameni s přípravkem Tivicay (71 %) statisticky superiorní k rameni s raltegravirem (64 %) (p = 0,03).

Léčba selhala kvůli rezistenci na integrázu objevivší se při ní u statisticky méně pacientů s přípravkem Tivicay (4/354, 1 %) než s raltegravirem (17/361, 5 %) ( $p = 0,03$ ) (detaily viz „Rezistence *in vivo*“ výše).

Pacienti s předchozím selháním léčby, která zahrnovala inhibitor integrázy (a rezistenci ke třídě inhibitorů integrázy)

V multicentrické otevřené jednoramenné studii VIKING-3 (ING112574) dostávali již dříve antiretrovirotky léčení dospělí pacienti infikovaní HIV-1 s virologickým selháním a současnou nebo dříve prokázanou rezistencí k raltegraviru a/nebo elvitegraviru Tivicay 50 mg dvakrát denně spolu se současně selhávajícím základním režimem po 7 dní, avšak s optimalizovaným základním antiretrovirovým režimem od 8. dne. Ve studii bylo zahrnuto 183 pacientů, 133 s INI rezistencí při screeningu a 50 s pouze dřívějším průkazem rezistence (nikoli při screeningu). Raltegravir/elvitegravir byly součástí selhávajícího režimu u 98/183 pacientů (součástí dříve selhavších léčeb u ostatních). Na počátku byl medián věku pacientů 48 let, 23 % bylo žen, 29 % nebylo bělochů a 20 % mělo současně infekci virem hepatitidy B a/nebo C. Medián výchozího počtu CD4+ byl 140 buněk/mm<sup>3</sup>, medián předchozího podávání antiretrovirotik byl 14 let a 56 % bylo CDC třídy C. Pacienti na počátku vykazovali rezistenci k více třídám antiretrovirotik: 79 % mělo  $\geq 2$  NRTI, 75 %  $\geq 1$  NNRTI a 71 %  $\geq 2$  PI významné mutace; 62 % mělo virus non-R5.

Průměr změny od počátečního stavu v HIV RNA v 8. dni (primární výstup) byl  $-1,4 \log_{10}$  kopií/ml (95% CI:  $-1,3, -1,5 \log_{10}$ ,  $p < 0,001$ ). Odpovědi souvisely s charakteristikou mutací přítomných při vstupu do studie, jak je ukázáno v tabulce 9.

**Tabulka 9 Virologická odpověď (den 8) po 7 dnech funkční monoterapie, u pacientů s RAL/EVG jako součástí současně selhávajícího režimu, VIKING3**

Výchozí parametry	Dolutegravir 50 mg BID N = 88*		
	n	Průměrná (SD) HIV-1 RNA $\log_{10}$ c/ml v plazmě	Medián
Odvozená skupina mutace IN na počátku s pokračujícím RAL/EVG			
Jiná primární mutace než Q148H/K/R <sup>a</sup>	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148 + 1 sekundární mutace <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148 + $\geq 2$ sekundární mutace <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45

\* Z 98 pacientů na RAL/EVG jako částí těch, kde selhala léčba, mělo 88 detekovatelné primární INI mutace na počátku studie a v 8. dni výsledky HIV-1 RNA v plazmě pro vyhodnocení.  
<sup>a</sup> Zahrnovalo primární mutace IN rezistence N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q.  
<sup>b</sup> Sekundární mutace G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

U pacientů bez detekovaných primárních mutací na počátku ( $n = 60$ ) (tj. RAL/EVG nebyly součástí dosavadní selhávající léčby) bylo v 8. dni snížení virové nálože  $1,63 \log_{10}$ .

Po fázi funkční monoterapie měli pacienti možnost znovu optimalizovat základní režim. Celkový podíl odpovědi během 24 týdnů léčby, 69 % (126/183), byl většinou udržen po 48 týdnů s 116/183 (63 %) pacienty s HIV-1 RNA  $< 50$  kopií/ml (ITT-E, snapshot algoritmus). Po vyloučení pacientů, kteří ukončili léčbu z důvodu neúčinnosti, a pacientů s velkými odchylkami od protokolu (nesprávné dávkování dolutegraviru, užívání nepovolené současné léčby), jmenovitě „populace s virologickým výstupem (VO)“, byly odpovídající podíly 75 % (120/161, ve 24. týdnu) a 69 % (111/160 ve 48. týdnu).

Odpověď byla nižší, byla-li na počátku přítomna mutace Q148 a zejména v přítomnosti  $\geq 2$  sekundárních mutací, viz tabulka 10. Skóre celkové citlivosti (OSS) optimalizovaného základního režimu nebylo spojeno s odpovědí ve 24. týdnu ani s odpovědí ve 48. týdnu.

**Tabulka 10: Odpovědi podle výchozí rezistence, VIKING-3, VO populace (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, snapshot algoritmus)**

Skupina odvozené IN mutace	Týden 24 (n = 161)					Týden 48 (n = 160)
	OSS = 0	OSS = 1	OSS = 2	OSS > 2	Celkem	Celkem
Bez primární IN mutace <sup>1</sup>	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Primární mutace jiná než Q148H/K/R <sup>2</sup>	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundární mutace <sup>3</sup>	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥ 2 sekundární mutace <sup>3</sup>	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)

<sup>1</sup>historický nebo fenotypový průkaz pouze INI rezistence .  
<sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q.  
<sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I  
OSS: kombinovaná genotypová a fenotypová rezistence (Monogram Biosciences Net Assessment)

Medián změny CD4+ T buněk od počátečního stavu u studie VIKING-3 byl na základě pozorovaných údajů ve 24. týdnu 61 buněk/mm<sup>3</sup> a v 48 týdnu 110 buněk/mm<sup>3</sup>.

Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii VIKING-4 (ING116529) bylo randomizováno 30 pacientů infikovaných HIV-1, kteří již byli dříve léčeni antiretrovirovými, a s primární genotypovou rezistencí k INI ve screeningu tak, že dostávali buď dolutegravir 50 mg dvakrát denně nebo placebo spolu se současně selhávajícím režimem po dobu 7 dní následovaných otevřenou fází, kdy všichni pacienti dostávali dolutegravir. Na počátku byl medián věku pacientů 49 let, 20 % byly ženy, 58 % nebyli běloši a 23 % bylo současně infikováno hepatitidou B a/nebo C. Medián výchozí hodnoty CD4+ byl 160 buněk/mm<sup>3</sup>, medián doby předchozí ART byl 13 let a 63 % bylo CDC třídy C. Pacienti na počátku léčby vykazovali rezistenci k více třídám ART: 80 % mělo ≥ 2 NRTI, 73 % ≥ 1 NNRTI a 67 % ≥ 2 PI velké mutace; 83 % mělo virus non-R5. Šestnáct ze 30 pacientů (53 %) mělo na počátku virus Q148. Primární výstup v 8. dni ukázal, že dolutegravir 50 mg dvakrát denně byl superiorní oproti placebu s upraveným průměrným rozdílem v léčbě pro změnu plazmatické HIV-1 RNA oproti výchozímu stavu -1,2 log<sub>10</sub> kopií/ml (95% CI -1,5 - -0,8 log<sub>10</sub> kopií/ml, p < 0,001). Odpovědi v 8. dnu této placebem kontrolované studie byly plně v souladu s odpověďmi pozorovanými ve studii VIKING-3 (která nebyla kontrolovaná placebem), včetně výchozích kategorií integrázové rezistence. Ve 48. týdnu mělo 12/30 (40 %) pacientů HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (ITT-E, snapshot algoritmus).

V kombinované analýze studií VIKING-3 a VIKING-4 (n = 186, VO populace) byl podíl pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml ve 48. týdnu 123/186 (66 %). Podíl pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml byl u pacientů bez mutace Q148 96/126 (76 %), s mutací Q148 + 1 byl 22/41 (54 %) a s mutací Q148 + ≥ 2 sekundární mutace byl 5/19 (26 %).

#### Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry, bezpečnost, snášenlivost a účinnost dolutegraviru ve formě potahovaných tablet a dispergovatelných tablet v podání jednou denně byly hodnoceny v probíhající multicentrické otevřené 48týdenní studii fáze I/II (P1093/ING112578) s kombinovaným režimem u kojenců, dětí a dospívajících infikovaných HIV-1 ve věku ≥ 4 týdny až < 18 let, z nichž většina už byla dříve léčena.

Výsledky účinnosti (tabulka 11) zahrnují účastníky, kterým byly podávány doporučené dávky jednou denně buď potahovaných tablet, nebo dispergovatelných tablet.

**Tabulka 11: Antivirová a imunologická účinnost léčby u pediatrických pacientů ve 24. a 48. týdnu**

	Týden 24 N=75		Týden 48 N=66	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Podíl účastníků s HIV RNA < 50 kopií/ml <sup>a,b</sup>	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Podíl účastníků s HIV RNA < 400 kopií/ml <sup>b</sup>	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	<b>Medián (n)</b>	<b>(Q1; Q3)</b>	<b>Medián (n)</b>	<b>(Q1; Q3)</b>
Změna počtu CD4+ buněk od počátečního stavu (buňky/mm <sup>3</sup> )	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Změna počtu CD4+ buněk od počátečního stavu v procentech	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
Q1, Q3 = první, resp. třetí kvartil				
<sup>a</sup> Výsledky testů HIV-1 RNA < 200 kopií/ml se spodní hranicí limitu detekce (LLOD) 200 kopií/ml byly v této analýze cenzorovány na > 50 kopií/ml.				
<sup>b</sup> V těchto analýzách byl použit Snapshot algoritmus.				

U účastníků s virologickým selháním jich 5/36 získalo substituci inhibitoru integrázy G118R. Čtyři z těchto pěti účastníků měli následující další substituce spojené s integrázou: L74M, E138E/K, E92E/Q a T66I. U čtyř z 5 účastníků s vyskytující se G118R byly k dispozici fenotypové údaje. FC dolutegraviru (násobná změna ve srovnání s divokým typem viru) u těchto čtyř účastníků byla v rozmezí od 6 do 25násobku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tivicay u pediatrických pacientů ve věku 4 týdny až 6 let s HIV infekcí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Nejsou dostupné žádné údaje o používání dolutegraviru plus lamivudinu jako režimu podávání dvou léčiv pro pediatrické pacienty.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika dolutegraviru je podobná u zdravých osob a jedinců infikovaných HIV. Variabilita farmakokinetiky dolutegraviru je nízká až střední. Ve studiích fáze I u zdravých dobrovolníků byly CVb% mezi jedinci u AUC a C<sub>max</sub> mezi ~ 20 až 40 % a u C<sub>τ</sub> mezi 30 až 65 % ve všech studiích. Variabilita farmakokinetiky dolutegraviru mezi jedinci byla vyšší u jedinců infikovaných HIV oproti zdravým dobrovolníkům. Variabilita u jedné osoby (CVw%) je nižší než variabilita mezi různými jedinci.

Potahované a dispergovatelné tablety nemají stejnou biologickou dostupnost. Relativní biologická dostupnost dispergovatelných tablet je přibližně 1,6krát vyšší než u potahovaných tablet. Dávka 50 mg dolutegraviru podávaná v potahovaných tabletách vyvolá tudíž podobnou expozici jako 30mg dávka dolutegraviru podávaná ve formě šesti 5mg dispergovatelných tablet. Obdobně 40mg dávka dolutegraviru podávaná jako čtyři 10mg potahované tablety vyvolá expozici srovnatelnou s 25mg dávkou dolutegraviru podávanou ve formě pěti 5mg dispergovatelných tablet.

### Absorpce

Dolutegravir se po perorálním podání potahovaných nebo dispergovatelných tablet rychle absorbuje s mediánem T<sub>max</sub> po podání dávky tablet 1 až 3 hodiny.

Potrava zvyšuje míru a zpomaluje rychlost absorpce dolutegraviru. Biologická dostupnost dolutegraviru závisí na složení potravy: u potahovaných tablet potrava s nízkým obsahem tuku zvyšuje AUC<sub>(0-∞)</sub> dolutegraviru o 33 %, zvyšuje C<sub>max</sub> o 46 % a prodlužuje T<sub>max</sub> na 3 hodiny oproti 2 hodinám nalačno; potrava se středním obsahem tuku zvyšuje AUC<sub>(0-∞)</sub> dolutegraviru o 41 %, zvyšuje C<sub>max</sub> o 52 % a prodlužuje T<sub>max</sub> na 4 hodiny a potrava s vysokým obsahem tuku zvyšuje AUC<sub>(0-∞)</sub> dolutegraviru o 66 %, zvyšuje C<sub>max</sub> o 67 %

a prodlužuje  $T_{max}$  na 5 hodin. Tato zvýšení mohou být klinicky významná v přítomnosti určité rezistence ke třídě inhibitorů integrázy. Proto se u pacientů infikovaných HIV s rezistencí ke třídě inhibitorů integrázy doporučuje užívat Tivicay s jídlem (viz bod 4.2).

Absolutní biologická dostupnost dolutegraviru nebyla stanovena.

### Distribuce

Dolutegravir se podle *in vitro* údajů vysoce váže (> 99 %) na bílkoviny v lidské plazmě. Podle analýzy farmakokinetiky v populaci je zdánlivý distribuční objem u pacientů infikovaných HIV 17 l až 20 l. Vazba dolutegraviru na bílkoviny v plazmě není závislá na koncentraci dolutegraviru. Podíly koncentrace celkové radioaktivity v plné krvi a plazmě spojené s léčivem byly mezi 0,441 až 0,535, což ukazuje na minimální spojení radioaktivity s krevními buněčnými komponentami. Volná frakce dolutegraviru v plazmě se zvyšuje při nízkých hladinách sérového albuminu (< 35 g/l), jak bylo pozorováno u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater.

Dolutegravir je přítomen v mozkomíšním moku (CSF). U 13 dosud neléčených jedinců na stabilním režimu dolutegravir a abakavir/lamivudin byly koncentrace dolutegraviru v CSF průměrně 18 ng/ml (srovnatelné s koncentrací volné složky v plazmě a nad  $IC_{50}$ ).

Dolutegravir je přítomen v mužském i ženském genitálním traktu. AUC v cervikovaginální tekutině, cervikální tkáni a vaginální tkáni byly 6–10 % odpovídajících AUC v plazmě v rovnovážném stavu. AUC v semeni byla 7 % a v rektální tkáni 17 % odpovídajících AUC v plazmě v rovnovážném stavu.

### Biotransformace

Dolutegravir je primárně metabolizován glukuronidací prostřednictvím UGT1A1 s nízkým podílem CYP3A. Dolutegravir je hlavní cirkulující složkou v plazmě; eliminace nezměněné léčivé látky ledvinami je nízká (< 1 % dávky). Padesát tři procenta celkové perorální dávky se vyloučí nezměněna stolicí. Není známo, zda je to částečně nebo úplně způsobeno díky neabsorbované léčivé látce nebo díky biliární exkreci glukuronidového konjugátu, který se ve střevním lumen může rozložit na původní látku. Třicet dva procent celkové perorální dávky se vyloučí močí, reprezentováno buď glukuronidem dolutegraviru (18,9 % celkové dávky), N-dealkylovaným metabolitem (3,6 % celkové dávky) a metabolitem vytvořeným oxidací na benzylovém uhlíku (3,0 % celkové dávky).

### Lékové interakce

*In vitro* dolutegravir nevykázal přímou inhibici nebo vykázal jen slabou inhibici ( $IC_{50} > 50 \mu\text{mol}$ ) enzymů cytochromu P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridindifosfátglukuronosyltransferázy (UGT)1A1 nebo UGT2B7 nebo transportérů Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 nebo MRP4. *In vitro* neindukoval dolutegravir CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Na základě těchto údajů se neočekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty důležitých enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5).

*In vitro* nebyl dolutegravir substrátem OATP 1B1, OATP 1B3 nebo OCT 1.

### Eliminace

Dolutegravir má terminální poločas ~ 14 hodin. Podle analýzy farmakokinetiky v populaci je u pacientů infikovaných HIV zdánlivá clearance (CL/F) po perorálním podání 1 l/hod.

### Linearita/nelinearita

Linearita farmakokinetiky dolutegraviru je závislá na dávce a lékové formě. Po perorálním podávání lékové formy potahovaných tablet vykázal dolutegravir obecně nelineární farmakokinetiku s nižšími než na dávce závislými nárůsty plazmatické expozice od 2 do 100 mg; pro lékovou formu potahovaných tablet se však

nárůsty expozic dolutegraviru jeví jako úměrné dávce od 25 mg do 50 mg. Při podání 50mg potahované tablety dvakrát denně byla expozice během 24 hodin přibližně dvojnásobná ve srovnání s 50mg potahovanou tabletou jednou denně.

#### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

V randomizované studii s různými dávkami se u pacientů infikovaných HIV-1 léčených dolutegravirem v monoterapii (ING111521) dávkou 50 mg prokázala rychlá na dávce závislá antivirová účinnost s průměrným poklesem HIV-1 RNA 2,5 log<sub>10</sub> v den 11. Tato antivirová odpověď se ve skupině užívající 50mg potahované tablety udržela po 3 až 4 dny po podání poslední dávky.

PK/PD modelování používající souhrnné údaje z klinických studií u pacientů rezistentních k inhibitorům integrázy ukazuje, že zvýšení dávky z 50mg potahované tablety dvakrát denně na dávku 100 mg ve formě potahovaných tablet dvakrát denně může zvýšit účinnost dolutegraviru u pacientů s integrázovou rezistencí a omezenými možnostmi léčby kvůli pokročilé rezistenci k více třídám. Předpokládá se, že podíl odpovídajících (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) ve 24. týdnu vzroste o 4-18 % u pacientů s Q148 + ≥ 2 sekundárními mutacemi z G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Ačkoli tyto simulované výsledky nebyly potvrzeny v klinických studiích, lze tuto vysokou dávku zvážit u pacientů s celkově omezenými možnostmi léčby kvůli rezistenci k více třídám a v přítomnosti Q148 + ≥ 2 sekundárních mutací z G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Pro dávkování 100 mg ve formě potahovaných tablet dvakrát denně nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti. Současná léčba atazanavirem významně zvyšuje expozici dolutegraviru, proto se kombinace nemá používat spolu svysokou dávkou, protože bezpečnost pro výslednou expozici dolutegraviru nebyla stanovena.

#### Zvláštní populace

##### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika dolutegraviru ve formě potahovaných a dispergovatelných tablet podávaných jednou denně u kojenců, dětí a dospívajících infikovaných HIV-1 ve věku ≥ 4 týdny až < 18 let byla hodnocena ve dvou probíhajících studiích (P1093/ING112578 a ODYSSEY/201296). Simulované plazmatické expozice v rovnovážném stavu při dávkách podávaných jednou denně podle hmotnostního rozmezí jsou shrnuty v tabulce 12.



**Tabulka 12: Shrnutí simulovaných farmakokinetických parametrů dolutegraviru podávaného jednou denně v dávkách podle hmotnostního rozmezí u pediatrických pacientů infikovaných HIV-1**

Hmotnostní rozmezí (kg)	Forma dávkování dolutegraviru <sup>a</sup>	Dávkování jednou denně (mg)	Farmakokinetický parametr Geometrický průměr (90% CI)		
			C <sub>max</sub> (μg/ml)	AUC <sub>0-24h</sub> (μg*h/ml)	C <sub>24h</sub> (ng/ml)
3 až < 6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1 070 (247; 3 830)
6 až <10 <sup>b</sup>	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1 240 (257; 4 580)
6 až <10 <sup>c</sup>	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4 150)
10 až < 14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3 340)
14 až < 20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3 780)
	FCT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4 260)
20 až < 25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3 960)
	FCT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1 080 (178; 4 690)
25 až < 30	FCT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4 250)
30 až < 35	FCT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4 020)
≥35	FCT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3 310)
<b>Cíl: geometrický průměr</b>				<b>46 (37–134)</b>	<b>995 (697–2 260)</b>
DT = dispergovatelná tableta FCT = potahovaná tableta a. Biologická dostupnost dolutegraviru ve formě dispergovatelných tablet činí ~1,6násobek dolutegraviru ve formě potahovaných tablet. b. věk < 6 měsíců c. věk ≥ 6 měsíců					

Simulované plazmatické expozice v rovnovážném stavu při dávkách podávaných dvakrát denně podle hmotnostního rozmezí jsou shrnuty v tabulce 13. Na rozdíl od dávek podávaných jednou denně se v klinických studiích nepotvrdily simulovaná data pro alternativní dávkování dvakrát denně.

**Tabulka 13: Shrnutí simulovaných farmakokinetických parametrů dolutegraviru podávaného dvakrát denně v dávkách podle hmotnostního rozmezí u pediatrických pacientů infikovaných HIV-1**

Hmotnostní rozmezí (kg)	Forma dávkování dolutegraviru <sup>a</sup>	Dávkování dvakrát denně (mg)	Farmakokinetický parametr Geometrický průměr (90% CI)		
			C <sub>max</sub> (μg/ml)	AUC <sub>0-12h</sub> (μg*h/ml)	C <sub>12h</sub> (ng/ml)
6 až <10 <sup>b</sup>	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1 760 (509; 5 330)
6 až <10 <sup>c</sup>	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2 190 (565; 6 960)
10 až < 14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1 400 (351; 4 480)
14 až < 20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1 890 (482; 6 070)
	FCT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1 840 (496; 5 650)
20 až < 25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1 690 (455; 5 360)
	FCT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2 040 (567; 6 250)
25 až < 30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1 580 (414; 4 930)
	FCT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1 910 (530; 5 760)
30 až < 35	FCT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1 770 (494; 5 400)
≥35	FCT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1 470 (425; 4 400)

DT = dispergovatelná tableta  
FCT = potahovaná tableta  
a. Biologická dostupnost dolutegraviru ve formě dispergovatelných tablet činí ~1,6násobek dolutegraviru ve formě potahovaných tablet.  
b. věk < 6 měsíců  
c. věk ≥ 6 měsíců

#### Starší pacienti

Analýza farmakokinetiky dolutegraviru v populaci s použitím údajů od dospělých infikovaných HIV-1 ukazuje, že věk neměl klinicky významný vliv na expozici dolutegraviru.

Údaje o farmakokinetice dolutegraviru u osob ve věku > 65 let jsou omezené.

#### Porucha funkce ledvin

Renální clearance nezměněné léčivé látky je minoritní cestou vylučování dolutegraviru. Studie farmakokinetiky jedné 50mg dávky dolutegraviru v potahovaných tabletách byla provedena u osob s těžkou poruchou funkce ledvin (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min) a odpovídala zdravým kontrolám. U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin byla expozice dolutegraviru snížena o přibližně 40 %. Mechanismus tohoto snížení není znám. U pacientů s poruchou funkce ledvin se úprava dávkování nepovažuje za nutnou. Tivicay nebyl studován u pacientů na dialýze.

### *Porucha funkce jater*

Dolutegravir je primárně metabolizován a vylučován játry. Osmi pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre B) a 8 odpovídajícím zdravým dobrovolníkům byla podána jednotlivá dávka 50 mg dolutegraviru ve formě potahovaných tablet. Zatímco celková koncentrace dolutegraviru v plazmě byla podobná, bylo u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolami pozorováno 1,5 až 2násobné zvýšení expozice nevázanému dolutegraviru. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se úprava dávkování nepovažuje za nutnou. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku přípravku Tivicay nebyl studován.

### *Polymorfismus u enzymů metabolizujících léčivo*

Není průkaz toho, že by obecný polymorfismus u enzymů metabolizujících léčivo měnil farmakokinetiku dolutegraviru klinicky významným způsobem. V metaanalýze užívající farmakogenomické vzorky získané v klinických studiích se zdravými dobrovolníky měli jedinci s genotypem UGT1A1 (n = 7) napovídajícím špatnému metabolismu dolutegraviru o 32 % nižší clearance dolutegraviru a o 46 % vyšší AUC ve srovnání s jedinci s genotypem spojeným s normálním metabolismem prostřednictvím UGT1A1 (n = 41).

### *Pohlaví*

Analýza farmakokinetiky v populaci s použitím sdružených farmakokinetických údajů ze studií fáze IIb a fáze III u dospělých neukázala žádný klinicky významný vliv pohlaví na expozici dolutegraviru.

### *Rasa*

Analýza farmakokinetiky v populaci s použitím sdružených farmakokinetických údajů ze studií fáze IIb a fáze III u dospělých neukázala žádný klinicky významný vliv rasy na expozici dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegraviru po jednorázovém perorálním podání Japoncům se při pozorování zdá podobná jako u západní populace (USA).

### *Současná infekce virem hepatitidy B nebo C*

Analýza farmakokinetiky v populaci naznačuje, že infekce virem hepatitidy C nemá klinicky významný vliv na expozici dolutegraviru. Pro osoby se současnou infekcí virem hepatitidy B jsou omezené údaje.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Dolutegravir nebyl mutagenní nebo klastogenní při použití *in vitro* testů u bakterií a na kulturách savčích buněk a *in vivo* v mikronukleárním testu na hlodavcích. Dolutegravir nebyl kancerogenní v dlouhodobých studiích na myších a potkanech.

Dolutegravir neovlivňoval samčí nebo samičí fertilitu u potkanů v dávkách až do 1 000 mg/kg/den, což byla nejvyšší testovaná dávka (24násobek klinické expozice 50 mg dvakrát denně u člověka podle AUC).

Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat bylo prokázáno, že dolutegravir prostupuje placentou.

Perorální podávání dolutegraviru březím potkanům v dávkách až do 1 000 mg/kg/den od 6. do 17. dne gestace nezpůsobilo maternální toxicitu, vývojovou toxicitu nebo teratogenitu (27násobek klinické expozice 50 mg dvakrát denně u člověka podle AUC).

Perorální podávání dolutegraviru březím králíků v dávkách až do 1 000 mg/kg/den od 6. do 18. dne gestace nezpůsobilo vývojovou toxicitu nebo teratogenitu (0,40násobek klinické expozice 50 mg dvakrát denně u člověka podle AUC). U králíků byla při podání dávky 1 000 mg/kg/den (0,40násobek klinické expozice 50 mg dvakrát denně u člověka podle AUC) pozorována maternální toxicita (snížení příjmu potravy, omezená/žádná stolice, omezené/žádné močení, snížený přírůstek tělesné hmotnosti).

V juvenilní studii toxicity u potkanů vedlo podání dolutegraviru v dávce 75 mg/kg/den ke dvěma úmrtím před odstavením. Během léčby v období před odstavením byly v této skupině sníženy průměrné přírůstky tělesné hmotnosti a snížení u samic před odstavením přetrvávalo během celé studie. Systémová expozice této dávce dolutegraviru (na základě AUC) byla při doporučené pediatrické expozici ~ 17-20krát vyšší než

u člověka. U mláďat nebyly ve srovnání s dospělými jedinci identifikovány žádné nové cílové orgány. V pre/postnatální vývojové studii u potkanů bylo během kojení pozorováno snížení tělesné hmotnosti potomků při toxické dávce pro matku (přibližně 27násobek expozice u člověka při maximální doporučené humánní dávce).

Vliv prodloužené každodenní léčby vysokými dávkami dolutegraviru byl hodnocen studiiem toxicity opakovaných perorálních dávek u potkanů (až do 26 týdnů) a u opic (až do 38 týdnů). Primárním účinkem dolutegraviru byla gastrointestinální nesnášenlivost nebo podráždění u potkanů a opic v dávkách, které poskytují systémové expozice přibližně 21násobné, resp. 0,82násobné, klinickým expozicím 50 mg dvakrát denně u člověka podle AUC. Vzhledem k tomu, že se předpokládá, že důvodem gastrointestinální (GI) nesnášenlivosti je lokální podání léčivé látky, je stanovení v mg/kg nebo mg/m<sup>2</sup> správným parametrem pro tuto toxicitu. GI nesnášenlivost u opic se vyskytla při 15násobku ekvivalentu dávky v mg/kg pro člověka (na základě 50kg jedince) a 5násobku ekvivalentu v mg/m<sup>2</sup> klinické dávky 50 mg dvakrát denně.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mannitol (E421)  
Mikrokrytalická celulóza  
Povidon  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Natrium-stearyl-fumarát

#### Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol  
Mastek  
Žlutý oxid železitý (E172) (u 25mg a 50mg tablet)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Tivicay 10 mg potahované tablety

5 let

#### Tivicay 25 mg potahované tablety

4 roky

#### Tivicay 50 mg potahované tablety

5 let

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

##### Tivicay 10 mg potahované tablety

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Udržujte lahvičku dobře uzavřenou. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

##### Tivicay 25 mg a 50 mg potahované tablety

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvičky z HDPE (polyethylen o vysoké hustotě) uzavřené dětským bezpečnostním polypropylenovým šroubovacím uzávěrem, zapečetěné polyethylenovou folií. Lahvičky obsahují 30 nebo 90 potahovaných tablet.

##### Tivicay 10 mg potahované tablety

Každá lahvička obsahuje vysoušedlo.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Nizozemsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/892/001  
EU/1/13/892/002  
EU/1/13/892/003  
EU/1/13/892/004  
EU/1/13/892/005  
EU/1/13/892/006

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. ledna 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

31.10.2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.